

С.Т. Тулеуханов, Н.Т. Аблайханова, Е.К. Бахтибаев
Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

КОСИНОР АНАЛИЗ СУТОЧНОЙ (ЦИРКАДИАННОЙ) ДИНАМИКИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОАКТИВНЫХ ТОЧЕК И ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ЖИВОТНЫХ В НОРМЕ И ПРИ СТРЕССЕ

В данной работе рассмотрена организация клетки как системы внутриклеточных микроструктур и метаболических процессов по сложности не уступает организации организма человека как системы органов, тканей и клеток. Однако изучать жизнедеятельность клетки по ее биоритмам проще, потому что процессы на клеточном уровне происходят быстрее. Биоритмы клетки по сравнению с биоритмами организма имеют более короткие периоды, постоянные времени обратных связей в контурах регуляции, а переходные процессы смены режимов функционирования короче, что важно для постановки серий опытов. Изучение временной динамики процессов в клетке может использоваться для диагностики заболеваний организма человека и их лечения. Механизмы развития болезней связаны с нарушением обмена веществ и микроструктуры клеток. Судить о них и оценивать эффективность используемого метода лечения возможно по виду, степени и характеру изменений биоритмов клетки, т. е. возникающих рассогласований во времени внутриклеточных процессов.

Ключевые слова: биоритм, десинхроноз, клетка, иерархия, хронобиология, косинор анализ, гормон

Введение. Сегодня накопленные хронобиологией факты позволили наполнить конкретным содержанием многие предположения о происхождении и эволюции жизни, понять и объяснить явление адаптации организмов к меняющейся внешней среде, выявить закономерности взаимосвязанной деятельности систем внутренней среды организма, определить принципиально новые пути в понимании нормы и патологии. Хронобиология открыла неизвестные ранее подходы к диагностике, лечению и профилактике болезней. Ибо биологические объекты, как открытая термодинамическая система, в своем развитии впитали в себя все закономерности ритмически колеблющегося внешнего мира и взаимодействуют с ним при помощи этих колебаний.

До настоящего времени многие понятия в биологии и медицине исходят из стационарности физиологических процессов, осуществляющихся на одном (нормальном, нативной) уровне или изменяющихся линейно. Формирование биолога или врача в ВУЗ-е часто идет на основе представлений о физиологических константах, которых никогда не бывает в действительности. И это факт, что в классической биологии общеприняты незыблемые постоянства тех или иных функциональных проявлений, а всеобщность ритмического феномена в физиологических процессах и сейчас многими игнорируется.

Междутем только через периодические колебания всех жизненных функций – от энергетических и молекулярных превращений до изменения численности популяций, - связанные с колебательными контурами ближней и дальней внешней средой, осуществляется нормальная жизнедеятельность [1-3].

Поэтому на современном этапе развития хронобиологии любые исследования, заполняющие, как кирпичиками, ещё пустующие ниши нового знания, отражают передовые рубежи естествознания и включаются в создание будущей общей теории биологии. Подтверждением этому являются ряд открытий ученых в области физики, физиологии и медицине.

Так, лауреатами Нобелевской премии в области физики в 2017 году стали группа ученых за открытие гравитационных волн, а в области физиологии и медицины лауреатами Нобелевской премии стали ряд ученых (Холл, Росбали, Янг) за цикл работ по теме: «Изучение механизмов суточной (циркадианной) динамики организма».

Сегодня хронобиология может охарактеризовать периодические колебания, пожалуй, всех органов, всех систем организма. Накоплено огромное количество данных о суточных и других ритмах органов пищеварения и мочевого выделения, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, головного мозга и т.д. [4-10].

Как ни странно, но вне достаточного внимания ученых, занимающихся проблемами хронобиологии, оказались биологически активные точки (БАТ) кожи, хотя, казалось бы, именно они должны были бы в первую очередь стать объектом хронобиологических исследований, актуальность которых несомненна. Такую же актуальность имеет вынос временной организации гормонов при различных функциональных состояниях организма.

Актуальность исследований в этих направлениях несомненна, ибо возможно получать значительную информацию не только о самом нарушенном процессе, но и дополнить имеющиеся представления о биоактивных точках и гормонах как о биоритмологических показателях состояния внутренних систем организма.

Целью исследования, является установление хроноструктурных параметров суточной (циркадианной) динамики электрических свойств биоактивных точек кожи и гормонов надпочечников у животных в норме и при стрессе.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали самцов лабораторных белых крыс с массой тела 250 – 270 гр. И кроликов породы шиншилла, обоего пола, массой 1000-1300 гр.

Были сформированы 4 группы животных, каждая из которых была подразделена на 3 подгруппы. В эксперименте были задействованы 90 крыс и 15 кроликов.

Параметры статических электрических потенциалов (СЭП) измеряли на коже в области расположения аурикулярных БАТ №№ 1,2 и 3, расположенных симметрично на обоих ушных раковинах и проецирующих миндалины [11].

Экспериментальную модель ангины у кроликов вызывали по известной методике [12] Измерение СЭП производили с помощью известной методики [13-15]

Гипокинетический стресс моделировали помещением крыс в клетки – пеналы. Размер клеток составлял 7х 12 см, сверху натягивалась металлическая сетка.

Гормоны надпочечников определяли при помощи флюорометрического метода [16,17] и спектрофотометра Hitachi – 650- 60.

Все экспериментальные данные подвергались статистической обработке с нахождением критерия достоверности различий, а хроноструктурные параметры суточных биоритмов выявляли и анализировали с помощью «Косинор» анализа [18-20].

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований суточной динамики статических электрических потенциалов (СЭП) биоактивных точек (БАТ) кроликов в норме и при стрессе представлены на рисунок 1 и 2.

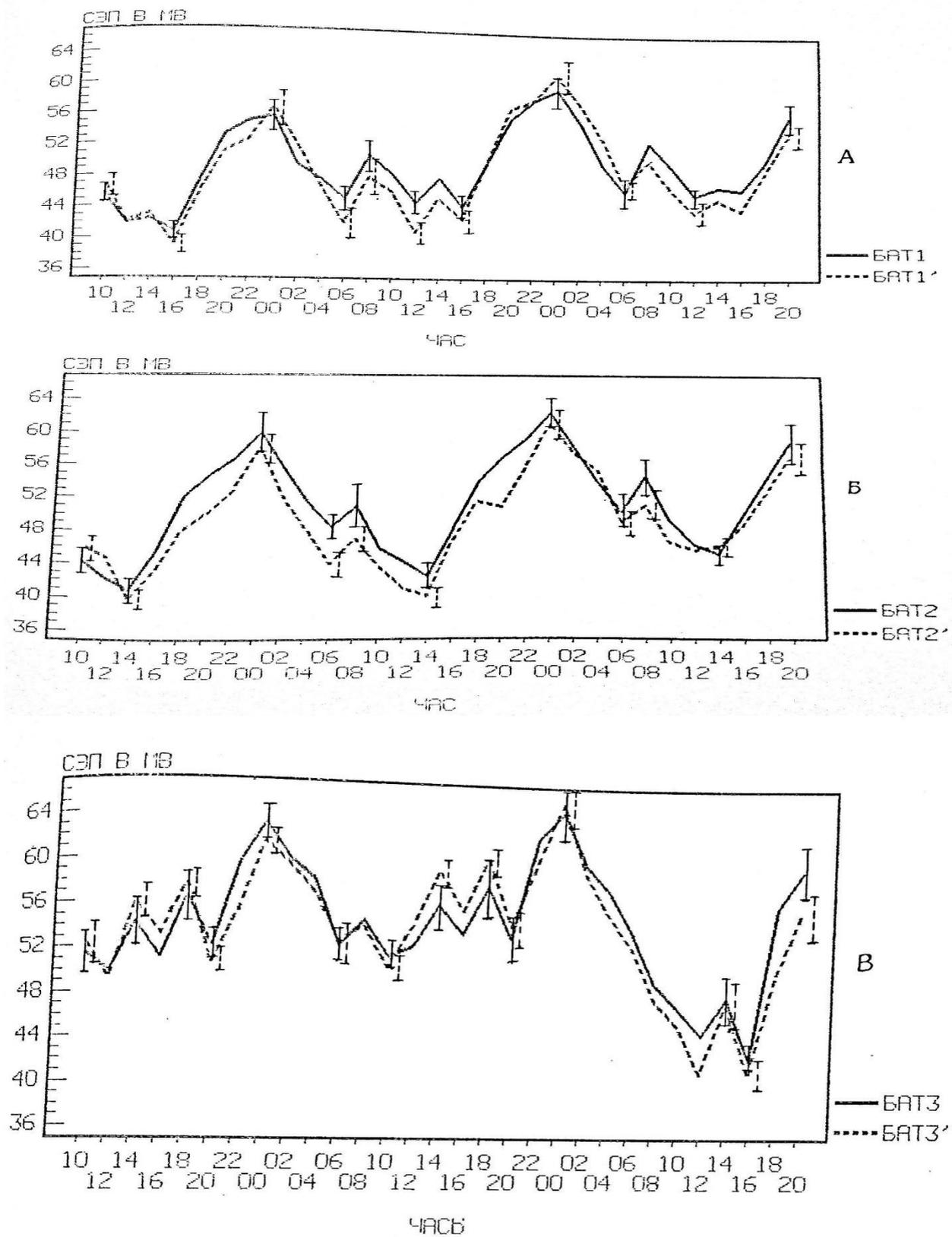


Рисунок 1 - Двусуточная динамика статических электропотенциалов (вмВ) аурикулярных биоактивных точек кожи кроликов в норме. А- ритм СЭП БАТ №№3,3. По оси ординат - значение СЭП БАТ в мВ, по оси абсцисс- время суток (т, в ч.)

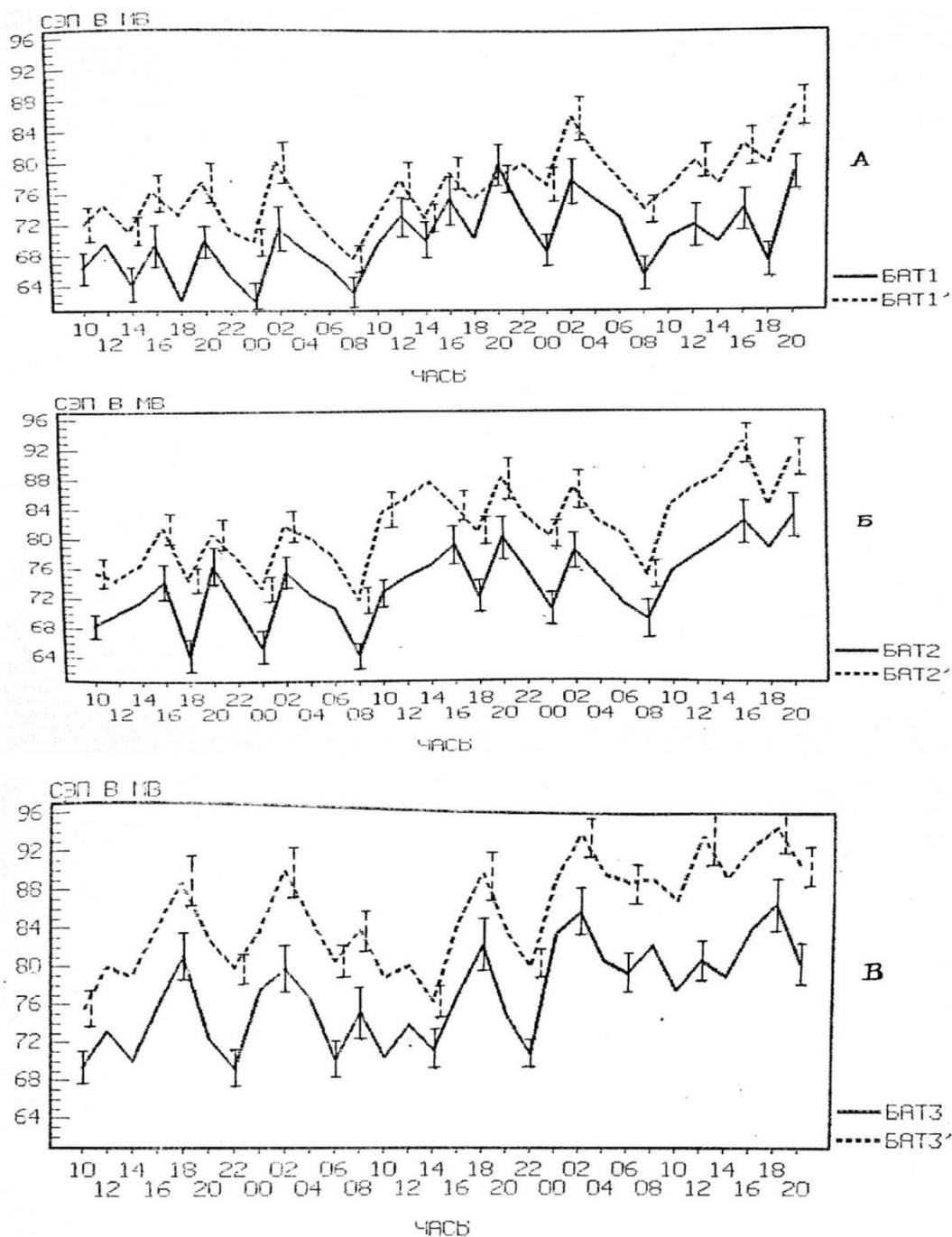


Рисунок 2 - Двусуточная динамика статических электропоенциалов (в мВ) аурикулярных биоактивных точек кожи кроликов при стрессе.А-ритм СЭП БАТ №№1,1';Б-ритм СЭП БАТ №№2,2' и В-ритм СЭП БАТ №№ 3,3'. Обозначения те же, что и на рисунок 2.1.

Таблица 1 - Косинор-анализ суточного ритма статических электрических потенциалов (в мВ) аурикулярных биоактивных точек: №№1,2,3 И 1'2'3' кожи кроликов в норме

№№ БАТ	Среднесуточная величина (мезор) (доверит. интервал)	Амплитуда (А) ± от М (доверит. интервал)	Акрофаза в ч и мин (доверит. интервал)	Период (Р), ч
1	2	3	4	5
№ 1	50,8 ± 1,9 (44,9 ± 0,8 ÷ 56,7 ± 2,5)	5,9 (5,9 ÷ 6,0)	00 ч 30 мин (23 ч 24 мин ÷ 01 ч 30 мин)	24
№ 1'	50,6 ± 1,8 (43,3 ± 1,0 ÷ 60,1 ± 2,4)	8,4 (7,3 ÷ 9,5)	00 ч 28 мин (23 ч 20 мин ÷ 01 ч 26 мин)	24
№ 2	52,5 ± 2,2 (46,4 ± 2,0 ÷ 60,0 ± 2,9)	16,8 (6,1 ÷ 7,5)	00 ч 18 мин (23 ч 30 мин ÷ 01 ч 06 мин)	24
№ 2'	52,9 ± 2,1 (45,5 ± 2,2 ÷ 64,0 ± 2,5)	9,2 (7,4 ÷ 11,1)	00 ч 22 мин (23 ч 34 мин ÷ 01 ч 10 мин)	24
№3	56,1 ± 2,0 (50,8 ± 1,2 ÷ 66,8 ± 2,0)	8,0 (5,2 ÷ 10,8)	23 ч 42 мин (23 ч 30 мин ÷ 00 ч 00 мин)	24

№3'	54,7 ±2,0 (46,0±2,7 ÷ 67,1 ± 1,9)	10,1 (7,8 ÷12,4)	23 ч 40 мин (23 ч 30 мин ÷ 00 ч 06 мин)	24
-----	--------------------------------------	---------------------	--	----

Судя по усредненным показателям (рисунок 1), уровень СЭП всех измеренных БАТ в норме синхронно колебался по типу одновершинной кривой с максимумом в 22- 24 ч. и сравнительно низкими значениями в утренне - дневные часы. Так, величины СЭП БАТ № 1 (правая) в течении суток варьировали от 44,9 ± 0,8 до 56,8 ± 2,5 мВ, БАТ № 1'(левая) - от 43,3 ± 1,0 до 60,1 ± 2,4 мВ, БАТ № 2 – от 46,4 ± 2,0 до 60,0 ± 2,9 мВ, БАТ № 2' – от 45,5 ± 2,2 до 64,0 ± 2,5 мВ, БАТ № 3 – от 50,8 ± 1,2 до 66,8 ± 2,0 мВ и БАТ №3' 46,9 ± 2,7 до 67,1 ± 1,9 мВ. Полученные данные отчетливо показали, что форма волны и уровни фиксированных на шкале времени величин СЭП при измерении в течение 2,5 суток были одинаковыми, а левые части суточных кривых были аналогичны таковой первой половине трех суток. При этом величины СЭП симметричных БАТ левого и правого уха совпадали как по направленности суточных изменений, так и по абсолютных значениям в фиксированные часы суток.

Таким образом, уже визуальный анализ динамики СЭП аурикулярных БАТ кожи на протяжении более 2-х суток даёт основание считать, что выявленные колебания СЭП являются четким суточным ритмом с наивысшими показателями в первой половине ночи.

Достаточно веским подтверждением наличие хорошо выраженного суточного ритма СЭП доказывают расчёты и анализы, проведенные по программе – методике «Косинор» (таблица 1): акрофаза во всех случаях располагалась в пределах полуночи; мезор СЭП в симметричных БАТ совпадали, а его значения в несимметричных БАТ были близки; в большей степени различались амплитуды колебаний СЭП, которые в БАТ левой ушной раковины всегда превышали значения правой.

Таблица 2 - Косинор -анализ суточного ритма статических электрических потенциалов (в мВ) аурикулярных биоактивных точек №№ 1, 2, 3 и 1', 2', 3' кожи кроликов при стрессе

№№ БАТ	Среднесуточная величина (мезор) (доверит. интервал)	Амплитуда (А) ± от М (доверит. интервал)	Акрофаза в ч и мин (доверит. интервал)	Период (Р), ч
1	2	3	4	5
№ 1	69,5 ± 2, 5 (60,8 ± 2, 3 ÷ 79,1 ± 2, 8)	9,1 (8,7 ÷ 9,6)	02 ч 42 мин (00ч 24мин ÷ 04ч 54мин)	24
№ 1	69,5 ± 2, 5 (60,8±2,3÷ 79,1 ± 2,8)	7,2 (6,4÷ 8,0)	03 ч 30 мин (01ч 42мин ÷ 05ч 24мин) 11 ч 30 мин (09ч 42мин ÷ 13ч24мин) 19 ч 30 мин 17 ч 42 мин ÷ 21 ч 24 мин)	08
№ 1'	76,5 ± 2, 6 (66,4 ± 2,9 ÷ 85,9 ± 2, 4)	9,8 (9,2 ÷ 10,3)	02 ч 38 мин (00ч 30мин ÷ 04ч 50мин)	24
№ 1'	76,5 ±2,6 (66,4 ± 2,9÷ 85,9 ±2,4)	7,6 (6,7÷ 8,5)	03 ч 26 мин (01ч36ин ÷ 05ч 20мин) 11 ч 26 мин (09 ч 36 мин ÷ 13 ч 20 мин) 19 ч 26 мин	08
№ 2	68,5 ±2,7 (57,1 ±2,8÷ 78,8 ±2,5)	10,8 (10,3 ÷ 11,4)	01 ч 48 мин (21ч12мин÷ 05ч 54мин)	24
№ 2'	68,5 ±2,7 (57,1 ±2,8÷ 78,8±2.5)	9,7 (9,1 ÷ 10,3)	03 ч 18мин (02ч 36 мин ÷ 04ч 06мин) 11 ч 18 мин (10 ч 36 мин ÷ 12 ч 06 мин) 19 ч 18 мин	08
№ 2'	77,5 ± 2, 5 (69,3 ± 2, 4 ÷ 89,9 ± 2, 4)	10,3 (8,2 ÷ 12,4)	01 ч 56 мин (21ч 18мин ÷ 05ч 58мин)	24

Таким образом, у здоровых кроликов выявлен хорошо выраженный синфазный одновершинный суточный ритм СЭП БАТ обеих ушных раковин (P ≤0,001) значения хроноструктурных параметров биоритмов (период, амплитуда, мезор, акрофаза), так с акрофазой приходящейся на полночь и минимумом в утреннее – дневное время, амплитудой от 5,9 до 10,1 мВ, мезором от 50,6 до 56,1 мВ и периодом в 24 час.

Также нами были изучены и установлены суточные (циркадианные) ритмы СЭП БАТ кроликов при стрессе (ангине).

При стрессе установлены исчезновение одновершинности суточных колебаний СЭП, они приобретали полифазный характер. Обращало внимание существенное увеличение разброса абсолютных значений СЭП и возрастание в 1,3 раза вольтажа БАТ (рис.2). Кроме этого, была отмечена потеря симметричности показателей СЭП правой и левой ушной раковины, столь характерной для суточного ритма СЭП у здоровых кроликов, также было показано, что величины СЭП в ночное время снижались и повышались днем.

Таблица 2 (Продолжение)

№№ БАТ	Среднесуточная величина (мезор) (доверит. интервал)	Амплитуда (А) ± от М (доверит. интервал)	Акрофаза в ч и мин (доверит. интервал)	Период (Р), ч
1	2	3	4	5
№2	77,5 ±2,5 (69.3 ±2,4÷ 89.9 ±2.4)	9,1 (8,1 ÷ 10, 1)	03 ч 26 мин (02ч 40ин ÷ 04ч 12мин) 11 ч 26 мин (10 ч 40 мин ÷ 12ч 12 мин) 19 ч 26 мин	08
№3	68.8 ±2,4 (55,1 ±2,6 ÷ 78.4 ±2.2)	11.6 (9,6 ÷ 13,7)	21 ч 12 мин (17ч36мин÷ 23ч 54мин)	24
№3	68.8 ±2.4 (55.1 ± 2.6 ÷ 78.4 ±2.2)	10,2 (9,0 ÷ 11,4)	03 ч 12мин (01ч54мин ÷ 04ч 36мин) 11 ч 12 мин	

			(09 ч 54 мин ÷ 12 ч 36 мин) 19 ч 12 мин (17 ч 54 мин 4- 20 ч 36 мин)	08
№3'	78,4 ±2.7 (67,4 ±2.9 ÷ 89.3 ±2.9)	10.9 (10.9 ÷ 11,0)	21 ч 14 мин (17ч38мин 4- 23ч 56мин)	24
№3'	78,4 ±2,7 (67.4 ±2.9 ÷ 89.3 ±2.9)	9,5 (8.5 ÷ 10,5)	03 ч 16мин (01ч 58мин 4- 04ч 40мин) 11 ч 16 мин (09 ч 58 мин 4- 12 ч 40 мин) 19 ч 16 мин	08

Расчеты и анализы по программе «Косинор» позволили найти, что акрофазы 24-часовой периодичности колебаний СЭП в БАТ № 1 и 2 сместились в сторону ночных часов и регистрировались в 02 час 42 мин. в первом случае и 01 час 48 мин. – во втором (таблица 2). Мезор СЭП у кроликов при стрессе в БАТ № 1 и 2 возрос почти на 35 %, при таком же усилении амплитуд. Полностью были установлены значения хроноструктурных параметров биоритмов при стрессе (таблица 2).

Таким образом, моделирование у кроликов состояния стресса, которое возникало при развитии у животных ангины, приводило к расслоению суточного ритма СЭП БАТ на непосредственно 24-часовой и 08-часовой периоды. Этот 8-часовой период на протяжении суток формировал три акрофазы, что отражало резкое изменение суточного ритма СЭП при стрессе.

Все эти изменения ритма СЭП можно оценить однозначно: воспалительный процесс, являясь мощным стрессовым фактором, дезорганизует облаченную суточную биоритмику в БАТ, что отражает возникновение выраженного внутреннего десинхроноза.

Таблица 3 - Суточная динамика адреналина в плазме крови крыс в норме и при стрессе

Время суток, ч	Адреналин, нг/мл	
	Контроль, n = 21	опыт, n = 21
10	0,054±0,017	0,019±0,005
11	0,045±0,002	0,030±0,005
12	0,065±0,002	0,067±0,012
13	0,007±0,001	0,032±0,012
14	0,045±0,009	0,029±0,006
15	0,034±0,010	0,083±0,029
16	0,045±0,002	0,093±0,027
17	0,035±0,006	0,027±0,003
18	0,085±0,006	0,027±0,002
19	0,060±0,015	0,019±0,005
20	0,045±0,006	0,049±0,011
21	0,050±0,004	0,030±0,005
22	0,051±0,001	0,040±0,006
23	0,070±0,001	0,015±0,004
24	0,065±0,002	0,033±0,007
01	0,040±0,008	0,047±0,013
02	0,085±0,002	0,043±0,002
03	0,032±0,002	0,018±0,004
04	0,035±0,002	0,037±0,004
05	0,030±0,004	0,020±0,001
06	0,045±0,009	0,038±0,001
07	0,045±0,002	0,020±0,001
08	0,014±0,002	0,027±0,002
09	0,035±0,002	0,030±0,001

Судя по усредненным показателям (таблице 3), уровень адреналина в контрольных крыс в течение суток подвергся колебательным изменениям в максимумами и минимумами в разные часы суток.

Среднесуточное содержание адреналина в плазме крови интактных крыс составляет около 0,047 нг/мл (см таблицу 3). Разброс значений в течение суток значителен: индивидуальные значения варьируют от 0,005 нг/мл до 0,1 нг/мл.

Усредненные значения концентрации адреналина в норме варьировали от 0,007±0,001 нг/мл до 0,085 ± 0,006 нг/мл. Минимальные показатели адреналина фиксировались в 13 час, максимальные в 18 час и 02 час. Усредненные показатели адреналина у подопытных (при стрессе) животных в течение суток варьировали от 0,015± 0,004 нг/мл до 0,093±0,027 нг/мл и значительно отличали от таковых в норме как по конфигурации биоритмов, так и по концентрации гормона.

Концентрация норадреналина, также, как и адреналина, подвержены суточным колебаниям как в норме, так и при стрессе (таблица 4). У контрольных групп животных содержание норадреналина в течение суток варьирует от 0,025± 0,002 нг/мл до 0,250±0,019 нг/мл. Общее содержание норадреналина, как адреналина у опытных групп животных меньше, чем у интактных групп крыс. Максимальные значения норадреналина у животных в норме приходятся на 03 часа ночи, минимальные показатели определены в 17 часов, при стрессе максимальные значения концентрации норадреналина приходятся на 10 – 12 часов, а минимальные на 03 и 06 часов.

Таблица 4 - Суточная динамика норадреналина в плазме крови крыс в норме и при стрессе

Время суток, ч	Норадреналин, нг/мл	
	Контроль, n = 21	Опыт, n = 21
10	0.130±0.026	0.127±0.019
11	0,135±0,029	0,083±0,008
12	0.105±0,036	0,167±0,017
13	0,120±0,030	0,067±0,007
14	0,075±0,009	0,093±0,002
15	0,095±0,002	0,097±0,002
16	0,090±0,004	0,077±0,012
17	0,025±0,002	0,067±0,010

18	0,100±0,002	0,063±0,004
19	0,150±0,019	0,053±0,008
20	0,100±0,001	0,090±0,005
21	0,150±0,019	0,060±0,010
22	0,200±0,001	0,060±0,010
23	0,150±0,019	0,050±0,018
24	0,085±0,006	0,073±0,007
01	0,120±0,030	0,050±0,005
02	0,090±0,004	0,083±0,008
03	0,250±0,019	0,039±0,009
04	0,200±0,001	0,063±0,014
05	0,101±0,001	0,060±0,010
06	0,125±0,028	0,035±0,009
07	0,090±0,004	0,080±0,008
08	0,150±0,019	0,057±0,004
09	0,045±0,006	0,087±0,004

Таблица 5 - Косинор-анализ суточной динамики катехоламинов в плазме крови крыс в норме и при стрессе

Варианты опыта	Мезор, нг/мл	Амплитуда (пределы), нг/мл	Акрофаза в часах и минутах (доверительный интервал)	Период, ч
Адреналин, норма	0,047±0,003	0,013 (0,007÷0,020)	21 ч 30 мин (19 ч 24 мин ÷ 01ч.06 мин)	24*
Адреналин, стресс	0,036±0,004	0,016 (0,002÷0,31)	16ч 42мин (13 ч 06 мин ÷ 23 ч.42 мин)	25*
		0,017 (0,006 ÷ 0,031)	01ч 36 мин (01 ч 06 мин ÷ 03 ч.24 мин), 14 ч 36 мин (14 ч 06 мин ÷ 16 ч.24 мин),	13*
Норадреналин, норма	0,120±0,007	0,033 (0,020 ч- 0,042)	02 ч 00 мин (00 ч 00 мин ÷ 03 ч 42мин)	24*
Норадреналин, стресс	0,074±0,005	0,023 (0,010 ÷ 0,035)	12 ч 36 мин (12 ч 00 мин ÷ 13 ч.30мин)	24*
		0,019 (0,010 ÷ 0,039)	11 ч 36 мин (8 ч 12 мин ÷ 12 ч 48.мин) 23 ч 36 мин (20 ч 12 мин ÷ 24 ч 48мин)	12*

Примечание: * p < 0,05

Результаты Косинор – анализа суточной динамика катехоламинов в плазме крови крыс в норме и при стрессе представлены в таблице 5. Из табл. 5 видно, что акрофаза 24 – часового ритма норадреналина также, как и адреналина, приходится на ночное время, в 02 часа ночи. Содержание катехоламинов в плазме крови, измеренное разные часы суток, показывает разнонаправленность их изменения при стрессе (см. табл. 3 и 4).

Так, содержание адреналина повышается в 13 часов, в 15- 16 часов и в 08 часов утра, содержание норадреналина повышается в 12 часов и в 14 часов, в остальное же время содержание этих гормонов в плазме крови крыс сохраняется на прежнем уровне либо значительно понижается. Мезор адреналина (см. табл. 5) в плазме крови крыс на вторые сутки гипокинезии снижается относительно нормы, также как и норадреналин. При стрессе наблюдается расщепление 24 – х часового периода на ультрадианные ритмы, т.е. на 12- ти и 13- ти часовые периоды.

Таким образом, нами впервые вычислены значения хроноструктурных параметров (период, амплитуда, мезор, акрофаза) суточной динамики адреналина и норадреналина у крыс в норме и при стрессе и установлена отличительные особенности между ними.

Выводы:

1. У здоровых кроликов существует хорошо выраженный синфазный одновершинный суточный (циркадианный ритм СЭП аурикулярных биоактивных точек кожи с акрофазой в полночь и минимумом в утренне – дневное время.
2. Стресс, создаваемый экспериментальной острой ангиной, приводит к полифазности колебаний, увеличению мезора и амплитуды, возрастанию вариабельности, смещению значений на суточной шкале, потере однозначности показателей, расщеплению суточной динамики, СЭП на собственно 24- часовой и 08- часовой периоды.
3. Концентрация гормонов надпочечников у интактных крыс имеет максимальное значение в ночное время, минимальное – в дневное время. Период суточного ритма составляет 24 часа. При гипокинезии (стрессе) у опытных крыс изменения суточных ритмов проходят несколько стадий. Суточный ритм удлиняется и составляет 24 часов, наблюдается снижение мезора и смещение акрофазы по шкале времени, расщепление суточных ритмов на ультрадианные периоды 12-013 часов.
4. Показано, что устойчивость организма животных к воздействию стрессовых факторов зависит от хроноструктурных параметров биоритмов. Стресс сопровождается резкими сдвигами суточной (циркадианный) организации и хроноструктурных показателей электрических показателей биоактивных точек кожи и гормонов надпочечников у кроликов и крыс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Алякринский Б.С., Степанова С.И. По закону ритма. - М: Наука, 1985. - 174 с.
- 2 Тулеуханов С.Т. Временная организация биологических систем. - Алматы: Қазақ университеті, 1999. - 157с.
- 3 Тулеуханов С.Т., Ефимов М. Л. Хронобиология хрономедицина. - Алматы: Қазақ университеті, 1996.- 2003 с.
- 4 Аблайханова Н.Т., Тулеуханов С.Т. Исследование хроноструктурных параметров временной организации электропроводности биоактивных точек кожи кроликов в норме и при адаптации к условиям гипоксии // Физиологические проблемы адаптации межрегион. конф. посв.85-летию засл.деят.науки РФ, д.м.н., проф. Држевской И.А. – Ставрополь: 2008. - С. 190-192.
- 5 Аблайханова Н.Т., Тулеуханов С.Т. Сравнительный анализ хроноструктурных параметров электрофизиологических показателей аурикулярных БАТ у животных в норме и после гипоксии // Фундаментальная исследования в биологии и медицине Сборник научных трудов. – Ставрополь: 2009. - С.3-9.
- 6 Aronson Doron. Impaired modulation of circadian rhythms in patients with diabetes mellitus: A risk faktor for cardiac thrombotic events // Chronobiol.Int. – 2001. – Vol.186, №1. – P. 109-121.
- 7 Kawano Yuhei. Biorhythm and hypertension //Asian Med.J. – 2000. - Vol.436, №5. - С.207-213.

